

K-Rod动态稳定系统修复腰椎退行性病变的有效性及安全性： 前瞻性、自身对照、临床试验

王景续, 宫树一, 邬波(沈阳市骨科医院脊柱外科, 辽宁省沈阳市 110044)

引用本文: 王景续, 宫树一, 邬波. K-Rod 动态稳定系统修复腰椎退行性病变的有效性及安全性: 前瞻性、自身对照、临床试验[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(19): 2980-2985.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.19.005 ORCID: 0000-0001-7509-749X(王景续)

文章快速阅读:



王景续, 男, 1966 年生, 辽宁省北票市人, 汉族, 主任医师。

通讯作者: 邬波, 主任医师, 硕士, 博士生导师。沈阳市骨科医院脊柱外科, 辽宁省沈阳市 110044

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2017)19-02980-06
稿件接受: 2017-06-07

文题释义:

K-Rod 动态稳定系统: 由钛合金椎弓根螺钉、钛合金线和在椎弓根螺钉头之间的聚醚醚酮(PEEK)壳组成, 用于修复退行性损伤。

腰椎前凸角: 是通过测量患者侧位 X 射线从 L₁ 的下终板和 S₁ 的上终板上画的线之间的夹角。

摘要

背景: 后路内固定融合系统是治疗椎间盘退变导致的慢性背部疼痛的主要方法之一, 但固定后不良反应较多。作为一种“动态融合”的替代方法, 动态稳定系统可减轻椎间盘/关节面的负荷, 保持机械负荷下的运动, 并限制脊柱节段的异常运动, 理论上可用于修复椎间盘退变损伤。

目的: 观察 K-Rod 动态稳定系统修复腰椎退行性病变的有效性及安全性。

方法/设计: 研究为前瞻性、单中心、自身对照、临床试验。在中国辽宁省, 沈阳市骨科医院完成。纳入腰椎退行性病变患者 67 例, 采用 K-Rod 动态稳定系统进行修复, 随访 2 年。试验的主要观察指标为固定前、固定后 3, 6, 12, 24 个月的 Oswestry 功能障碍指数变化。试验的次要观察指标为固定前、固定后 3, 12, 24 个月的椎间盘间隙与椎体高度的比值、腰椎前凸角; 固定前、固定后 3, 6, 12, 24 个月的背部疼痛目测类比分及腰椎 X 射线形态; 固定后 3, 6, 12, 24 个月不良反应发生率。试验已在北美临床试验注册中心注册(NCT03214042)。试验经中国辽宁省, 沈阳市骨科医院伦理委员会批准。研究符合世界医学会制定的《赫尔辛基宣言》的要求。参与者本人对治疗方案和过程均知情同意, 并签署知情同意书。

讨论: 试验旨在验证 K-Rod 动态稳定系统修复腰椎退行性损伤安全有效, 为临床腰椎退行性病变的治疗提供参考依据。目前部分试验结果显示, 患者固定后 24 个月的 Oswestry 功能障碍指数及背部疼痛目测类比分均较固定前相比明显改善($P < 0.01$), 但患者术前与固定后各时间点椎间盘间隙与椎体高度的比值及腰椎前凸角差异无显著性意义($P > 0.05$)。结果说明, 对腰椎退行性病变患者而言, K-Rod 动态稳定系统固定修复后可减轻疼痛并改善腰部功能。

关键词:

骨科植入物; 脊椎植入物; 临床试验; K-Rod 动态稳定系统; 腰椎退行性病变; 椎间盘间隙; 椎体高度; 背部疼痛目测类比分; Oswestry 功能障碍指数; X 射线; 不良反应

主题词:

组织工程; 腰椎; 椎间盘

Wang Jing-xu, Chief physician, Department of Spine Surgery, Orthopedic Hospital of Shenyang, Shenyang 110044, Liaoning Province, China

Efficacy and safety of K-rod dynamic stabilization system in the repair of lumbar degenerative diseases: study protocol for a prospective, self-controlled, clinical trial

Wang Jing-xu, Gong Shu-yi, Wu Bo (Department of Spine Surgery, Orthopedic Hospital of Shenyang, Shenyang 110044, Liaoning Province, China)

Corresponding author: Wu Bo, Master, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Spine Surgery, Orthopedic Hospital of Shenyang, Shenyang 110044, Liaoning Province, China

Abstract

BACKGROUND: Posterior internal fixation and fusion system is a main method for chronic back pain caused by intervertebral disc degeneration, but more postoperative adverse reactions occur. Dynamic stabilization system

can reduce adjacent-segment degeneration, and theoretically, repair intervertebral disc degeneration.

OBJECTIVE: To investigate the efficacy and safety of K-rod dynamic stabilization system in the repair of lumbar degenerative diseases.

METHODS/DESIGN: We conducted a prospective, single-center, self-controlled, clinical trial at the Orthopedic Hospital of Shenyang, China. Sixty-seven patients with lumbar degenerative diseases were enrolled, and treated with K-rod dynamic stabilization system. All patients were followed for 2 years. The primary outcome was the changes in the Oswestry dysfunction index scores at baseline, 3, 6, 12 and 24 months postoperatively. The secondary outcomes were the ratio of height vertebral space to body and lumbar lordotic angle at baseline, 3, 12 and 24 hours postoperatively; the visual analogue scale scores for back pain and morphological changes in the lumbar vertebrae on x-ray preoperatively and 3, 6, 12 and 24 months after surgery; the incidence of adverse reactions at 3, 6, 12 and 24 months postoperatively. This trial has been registered at ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03214042). The study protocol has been approved by the Ethics Committee of Orthopedic Hospital of Shenyang. All protocols will be performed in accordance with the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects in the *Declaration of Helsinki*. Written informed consent was provided by each patient after they indicated that they fully understood the treatment plan.

DISCUSSION: This trial was designed to investigate the efficacy and safety of K-rod dynamic stabilization system for lumbar degenerative diseases, thus providing reference for its clinical application. Partial results demonstrated that the Oswestry Dysfunction Index and Visual Analogue Scale scores at 24 months postoperatively were significantly improved ($P < 0.01$), but the ratio of height vertebral space to body and lumbar lordotic angle did not differ significantly at different time points ($P > 0.01$). These results suggest that K-rod dynamic stabilization system can alleviate pain and improve lumbar function in the patients with lumbar degenerative diseases.

Subject headings: Tissue Engineering; Lumbar Vertebrae; Intervertebral Disk

Cite this article: Wang JX, Gong SY, Wu B. Efficacy and safety of K-rod dynamic stabilization system in the repair of lumbar degenerative diseases: study protocol for a prospective, self-controlled, clinical trial. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(19): 2980-2985.

0 引言 Introduction

研究背景: 经后路内固定融合系统仍然是治疗由于椎间盘退变导致的慢性背部疼痛的主要方法之一, 但在治疗过程通常出现不良反应, 例如相邻节段的加速退变等等^[1-3]。

目前各种腰椎后路椎弓根动态稳定系统已经成为了腰椎退行性问题的替代融合治疗手段^[4-6]。动态稳定的目标是减轻椎间盘/关节面的负荷, 保持机械负荷下的运动, 并限制脊柱节段的异常运动^[7], 动态的稳定减少在骨-螺钉界面上的应力。理想的固定系统将通过提供足够的稳定性^[8-11], 最大限度地提高融合率, 而不需要对骨融合率进行过度刚性要求, 同时还可以保持最大的负荷和椎体生理性的姿态, 减少相邻水平应力^[12-15]。

试验的目的: 采用前瞻性、单中心、自身对照临床试验方案, 经过2年随访, 验证K-Rod动态稳定系统修复腰椎退行性损伤安全有效, 为临床腰椎退行性病变的治疗提供参考依据。

1 试验设计与方法 Trial design and methods

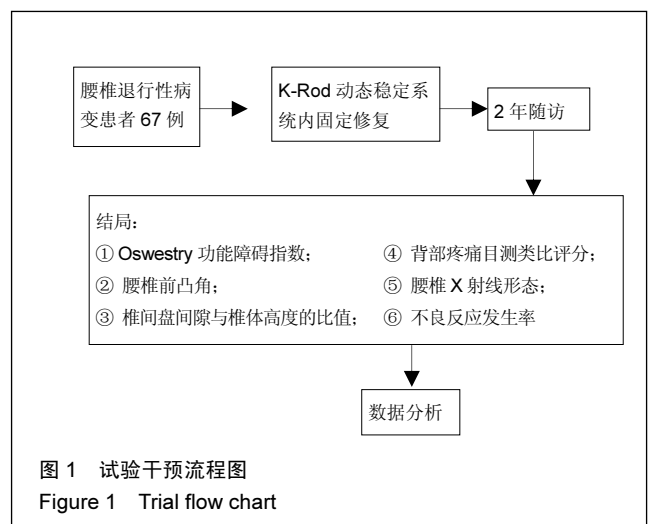
1.1 试验设计 前瞻性、单中心、自身对照、临床试验。

1.2 试验完成地点 试验在中国辽宁省, 沈阳市骨科医院完成。

1.3 试验设计执行流程 纳入腰椎退行性病变患者67例, 采用K-Rod动态稳定系统进行修复, 随访2年。

试验主要观察腰椎前凸角、椎间盘间隙与椎体高度的比值, 背部疼痛目测类比分, Oswestry功能障碍指数, 腰椎X射线形态及不良反应发生率的变化情况。

试验流程图见图1。



1.4 伦理学要求 临床试验方案经沈阳市骨科医院伦理委员会批准。研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《临床试验方案规范指南》(SPIRIT指南); 该临床试验方案已在北美临床试验注册中心注册, 注册号为 NCT03214042; 参与实验的患病个体及其家属应自愿参加, 所有供者、受者均应对实验过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

1.5 入选标准 符合如下标准者可被纳入研究:

- (1)退行性腰椎滑脱(I度);
- (2)神经根管或中央椎管狭窄患者;
- (3)伴神经根性疼痛和/或慢性背部疼痛者;
- (4)年龄32-76岁者;
- (5)性别不限;
- (6)对试验内容知情, 签署知情同意书者。

符合如下条件之一者将被排除研究:

- (1)伴有全身感染者;
- (2)依从性差, 对研究不配合的患者。

1.6 基线分析 基线资料的采集项目见表1。

表 1 基线分析表
Table 1 Baseline data

人口学资料	临床资料	一般病史
年龄	背部疼痛目测类比分	现病史
性别	Oswestry 功能障碍指数	既往史
职业	髋关节 X 射线检查	遗传史
病程		

1.7 样本量 结合课题组以往经验, 假设固定前患者 Oswestry 功能障碍指数为 55%, 固定后 24 个月 Oswestry 功能障碍指数降低至 30%, 设 Power=90%, $\beta=0.1$, 显著性水准双侧 $\alpha=0.05$, 采用 PASS 11.0 软件 (PASS, Keyville, UT, USA) 计算后样本量为 42 例, 按 20% 的脱落率计算, 应纳入 51 例。最终经入选标准和排除标准筛选后, 实际共纳入 67 例患者参加试验。

1.8 招募 采用对沈阳市骨科医院住院发送宣传单的方式招募患者, 患者对试验内容感兴趣可直接手机联系研究者, 患者及家属亲属知情同意书后, 方可纳入试验。

1.9 盲法 本次试验为开放性试验, 患者、医生及评估者均对分组及治疗方案非盲。

1.10 干预

K-Rod 动态稳定系统: 购自 Biotech 公司, 由钛合金椎弓根螺钉, 钛合金线和在椎弓根螺钉头之间的聚醚醚酮 (PEEK) 壳组成(图2)。



图 2 K-Rod 动态稳定系统
Figure 2 K-rod dynamic stabilization system

弹性固定的腰椎后路 K-Rod 动态稳定系统内固定: 采用全身麻醉, 患者俯卧位。根据每个患者固定前计划, 在椎弓根螺钉植入前进行一侧椎板切除, 全椎板切除和/或椎间盘切除, 减压后对患者的位置进行调整, 以获得最大的腰椎前凸。然后拧入钛合金椎弓根螺钉。椎弓根螺钉的直径是根据腰椎固定前的 X 射线片而定的。椎弓根入口点为“人字嵴”顶点, 在横突的平面上, 保持 13°-18° 的外翻角。在骶骨位置, 螺钉要接近 S₁ 椎体的上终板。动态螺钉在 C 型臂透视下, 放置到尽可能深的位置, 以保证螺钉把持力。然后插入钛合金弹性棒和 PEEK 外壳, 再收紧整个系统。

腰椎 X 射线检测: 所有患者在固定前和固定后 3, 6,

12 和 24 个月, 要进行腰椎正侧 X 射线检查。手术水平节段性前凸(或水平)是通过测量椎骨的上下终板所画的线之间的夹角来测量。

1.11 结局指标

1.11.1 主要观察指标 固定前、固定后 3, 6, 12, 24 个月的 Oswestry 功能障碍指数变化: Oswestry 功能障碍指数问卷表是由 10 个问题组成^[16], 包括疼痛的强度、生活自理、提物、步行、坐位、站立、干扰睡眠、性生活、社会生活、旅游等 10 个方面的情况, 每个问题的最高得分为 5 分, 记分方法: 实际得分/50(最高可能得分)×100%, 假如有一个问题未回答, 则记分方法是: 实际得分/45(最高可能得分)×100%, 数值越高表明功能障碍越严重。

1.11.2 次要观察指标

(1)固定前、固定后 3, 12, 24 个月的椎间盘间隙与椎体高度的比值: 椎间盘间隙(IVS)比率=固定前和固定后椎间盘高度/运动节段的椎体高度。

(2)固定前、固定后 3, 12, 24 个月腰椎前凸角: 腰椎前凸角是通过测量侧位 X 射线从 L₁ 的下终板和 S₁ 的上终板上画的线之间的夹角。

(3)固定前、固定后 3, 6, 12, 24 个月背部疼痛目测类比分: 评估腰背部疼痛情况。分值越高表明疼痛越严重。

(4)固定前、固定后 3, 6, 12, 24 个月腰椎 X 射线形态: 采用 X 射线检查患者腰椎固定修复后形态。

(5)固定后 3, 6, 12, 24 个月不良反应发生率: 不良反应发生率为发生不良反应的患者数/患者总数×100%。

1.12 试验主要及次要观察指标和观察流程 见表 2。

表 2 试验项目及时间流程表
Table 2 Timing of outcome assessments

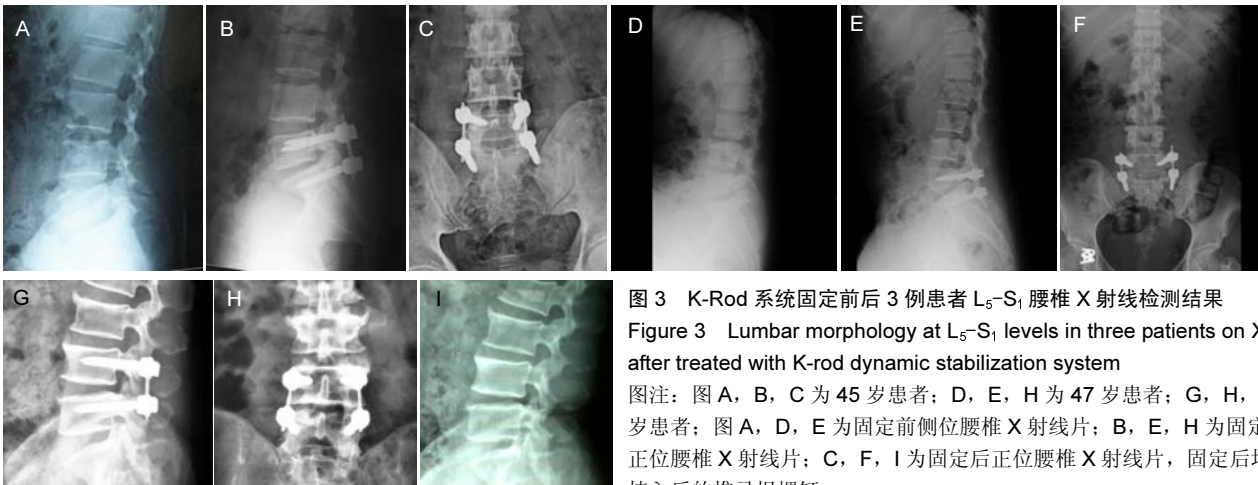
指标	基线 (固定前)	固定后 3 个月	固定后 6 个月	固定后 12 个月	固定后 24 个月
主要观察指标					
Oswestry 功能障碍指数变化	○	○	○	○	○
次要观察指标					
椎间盘间隙与椎体高度的比值	○	○	○	○	○
腰椎前凸角	○	○	○	○	○
背部疼痛目测类比分	○	○	○	○	○
腰椎 X 射线形态	○	○	○	○	○
不良反应发生率		○	○	○	○

1.13 不良事件 对患者随访时出现的不良反应包括切口疼痛、感染, 腰部疼痛、周围神经损伤、固定物松动脱落等, 详细记录不良反应发生的时间、类型及当时的处理方法。

1.14 数据收集、管理、分析、开放

数据收集: 病例报告表(CRF)由研究者填写, 每位入选病例必须完成病例报告表。

数据管理: 完成的病例报告表由监查员审查后, 第一联移交数据管理员, 进行数据录入与管理工。第一联移

图3 K-Rod 系统固定前后 3 例患者 L₅-S₁ 腰椎 X 射线检测结果Figure 3 Lumbar morphology at L₅-S₁ levels in three patients on X-ray after treated with K-rod dynamic stabilization system

图注: 图 A, B, C 为 45 岁患者; D, E, H 为 47 岁患者; G, H, I 为 78 岁患者; 图 A, D, E 为固定前侧位腰椎 X 射线片; B, E, H 为固定后侧、正位腰椎 X 射线片; C, F, I 为固定后正位腰椎 X 射线片, 固定后均可见植入后的椎弓根螺钉。

交后, 病例报告表的内容不再做修改。

数据分析: 数据库锁定后提交统计分析人员进行统计分析, 并撰写分析报告交给研究者审核。

数据开放: 出版数据将公开发布于 www.figshare.com。

1.15 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件包进行数据分析, 且符合意向分析原则。

计量资料符合正态分布用均值(mean)、标准差(SD)、最小值(min)、最大值(max)表示, 非正态分布数据用下四分位数(q1)、中位数(median)和上四分位数(q3)表示。计数资料用百分率表示。

患者固定前与固定后各时间点 Oswestry 功能障碍指数及背部疼痛目测类比评分的比较采用 K-S 秩和检验, 各时间点组间数据的两两比较采用 Mann-Whitney U 检验患者术前与固定后各时间点椎间盘间隙与椎体高度的比值及腰椎前凸角的比较采用重复测量方差分析和 LSD 检验。

检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 试验状态 Trial status

试验于 2013 年 3 月开始收集样本, 于 2016 年 3 月完成样本收集, 预计到 2018 年 3 月完成最终实验的数据分析, 目前的部分实验结果如下:

2.1 基线资料 患者平均年龄 49 岁, 年龄 32-76 岁, 平均病史 10 年, 女 43 例, 男 24 例。患者 42 例 (63%) 为首次进行 K-rod 固定, 患者 25 例 (37%) 以前接受过相同和/或相邻节段的融合减压修复。

2.2 疗效随访结果 患者术前中位平均 Oswestry 功能障碍指数为 53.4% (31%-80%), 固定后中位平均得分为 28.4% (0%-55%), 而在末次随访时评分为 27.3% (0%-70%), 和术前相比差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。

患者背部疼痛目测类比评分从术前的 63.2 分 (30-100 分) 减少到固定后的 33.1 分 (2-75 分), 并最终在末次随访时降低到 31.9 分 (0-70 分), 和术前相比差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。

患者术前与固定后各时间点椎间盘间隙与椎体高度的比值及腰椎前凸角差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 患者固定前后不同时间点椎间盘间隙与椎体高度的比值及腰椎前凸角变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Changes in the ratio of height vertebral space to body and lumbar lordotic angle at baseline and postoperative different time points

指标	固定前	固定后 3 个月	固定后 12 个月	固定后 24 个月
椎间盘间隙与椎体高度的比值	0.29±0.06	0.31±0.06	0.31±0.06	0.29±0.06
腰椎前凸角(°)	10.00±5.50	10.84±5.00	11.30±4.90	11.10±4.50

2.3 典型病例 患者固定后均可见植入后的椎弓根螺钉, 见图 3。

3 讨论 Discussion

试验的意义: 根据试验 24 个月的随访结果来看, 患者固定后疼痛情况和腰部功能较固定前显著改善, 但椎间盘间隙与椎体高度的比值及腰椎前凸角在固定前后基本保持不变, 说明 K-Rod 动态稳定系统修复腰椎退行性病变在改善疼痛情况和腰部功能方面是有效的。

试验的局限性: 实验结果指标较为单一, 未设置对照组, 缺乏更长期 (3-5 年) 的随访结果, 影响试验结果的分层因素也较多, 试验未来还需要进行随机对照、长期的随访临床试验验证结论^[17-52]。

试验贡献的证据: 试验以期验证, K-Rod 动态稳定系统修复腰椎退行性病变安全有效。

作者贡献: 宫树一构思和设计了试验程序, 完成了文章的写作, 阅读审核并同意终版文章用于发表。其他作者协助宫树一完成此试验。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿

宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Eck JC, Humphreys SC, Hodges SD. Adjacent-segment degeneration after lumbar fusion: a review of clinical, biomechanical, and radiologic studies. *Am J Orthop.* 1999; 28(6):336-340.
- [2] Lee CK. Accelerated degeneration of the segment adjacent to a lumbar fusion. *Spine.* 1988;13(3):375-377.
- [3] Lehmann TR, Spratt KF, Tozzi JE, et al. Long-term followup of lower lumbar fusion patients. *Spine.* 1987;12(2):97-104.
- [4] Grob D, Benini A, Junge A, et al. Clinical experience with the Dynesys semirigid fixation system for the lumbar spine: surgical and patient-oriented outcome in 50 cases after an average of 2 years. *Spine.* 2005;30:324-331.
- [5] Welch WC, Cheng BC, Awad TE, et al. Clinical outcomes of the Dynesys dynamic neutralization system: 1-year preliminary results. *Neurosurg Focus.* 2007;22:E8.
- [6] Mandigo CE, Sampath P, Kaiser MG. Posterior dynamic stabilization of the lumbar spine: pedicle based stabilization with the AccuFlex rod system. *Neurosurg Focus.* 2007;22:E9.
- [7] Nockels RP. Dynamic stabilization in the surgical management of painful lumbar spinal disorders. *Spine.* 2005;30:68-72.
- [8] Tayierjiang J, Waresijiang N, Wang H. Clinical results of the patients with severe kyphosis and paraplegia in different spine segment due to tuberculosis of thoracic and lumbar treated by one stage posterior surgical procedure to debriment of lesion bone fusion with internal fixation by pedicle screw system. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016; 96(37): 2993-2997.
- [9] Schimmel JJ, Poeschmann MS, Horsting PP, et al. PEEK cages in lumbar fusion: mid-term clinical outcome and radiologic fusion. *Clin Spine Surg.* 2016;29(5):E252-E258.
- [10] Lai Z, Shi SY, Fei J, et al. Mid-term outcome of surgical operation for thoracolumbar tuberculosis. *Zhongguo Gu Shang.* 2016;29(2):157-161.
- [11] Ibrahim FM, Abd El-Rady Ael-R. Mono segmental fixation of selected types of thoracic and lumbar fractures; a prospective study. *Int Orthop.* 2016;40(6):1083-1089.
- [12] Yuan Q, Han X, Han X, et al. Krag versus Caudad trajectory technique for pedicle screw insertion in osteoporotic vertebrae: biomechanical comparison and analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(26 Spec No.):B27-B35.
- [13] Techy F, Mageswaran P, Colbrunn RW, et al. Properties of an interspinous fixation device (ISD) in lumbar fusion constructs: a biomechanical study. *Spine J.* 2013;13(5): 572-579.
- [14] Dong JW, Feng F, Zhao WD, et al. Biomechanical stability of unilateral pedicle screw fixation on cadaveric model simulated two-level posterior lumbar interbody fusion. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2011;49(5):436-439.
- [15] Shirazi-Adl A. Analysis of large compression loads on lumbar spine in flexion and in torsion using a novel wrapping element. *J Biomech.* 2006;39(2):267-275.
- [16] 王化瑾,张健,盛伟斌.腰椎单双侧钉棒系统置入内固定与非内固定修复腰椎间盘突出症的比较[J].中国组织工程研究,2016, 20(53):7939-7945.
- [17] 侯煜,杨雯,杨帆,等.钛合金椎弓根螺钉植入修复脊柱结核重度后凸畸形:自身对照临床试验方案[J].中国组织工程研究, 2016, 20(44):6661-6666.
- [18] Middendorp M, Vogl TJ, Kollias K, et al. Association between intervertebral disc degeneration and the Oswestry Disability Index. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016. doi: 10.3233/BMR-150516.
- [19] Furunes H, Storheim K, Brox JI, et al. Total disc replacement versus multidisciplinary rehabilitation in patients with chronic low back pain and degenerative discs: Eight-year follow-up of a randomized controlled multicenter trial. *Spine J.* 2017. doi: 10.1016/j.spinee.2017.05.011.
- [20] Ebata S, Takahashi J, Hasegawa T, et al. Role of weekly teriparatide administration in osseous union enhancement within six months after posterior or transforaminal lumbar interbody fusion for osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders: a multicenter, prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(5): 365-372.
- [21] Keorochana G, Setrkraising K, Woratanarat P, et al. Clinical outcomes after minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion and lateral lumbar interbody fusion for treatment of degenerative lumbar disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2016. doi: 10.1007/s10143-016-0806-8.
- [22] Kim HJ, Kang KT, Park SC, et al. Biomechanical advantages of robot-assisted pedicle screw fixation in posterior lumbar interbody fusion compared with freehand technique in a prospective randomized controlled trial-perspective for patient-specific finite element analysis. *Spine J.* 2017;17(5):671-680.
- [23] Lotzke H, Jakobsson M, Brisby H, et al. Use of the PREPARE (PREhabilitation, Physical Activity and exercise) program to improve outcomes after lumbar fusion surgery for severe low back pain: a study protocol of a person-centred randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):349.
- [24] Lindbäck Y, Tropp H, Enthoven P, et al. PREPARE: Pre-surgery physiotherapy for patients with degenerative lumbar spine disorder: a randomized controlled trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:270.
- [25] Morgan JP, Miller AL, Thompson PA, et al. The Asfora Bullet Cage System Shows Comparable Fusion Rate Success Versus Control Cage in Posterior Lumbar Interbody Fusion in a Randomized Clinical Trial. *S D Med.* 2016;69(4):157-167.
- [26] Buser Z, Brodke DS, Youssef JA, et al. Synthetic bone graft versus autograft or allograft for spinal fusion: a systematic review. *J Neurosurg Spine.* 2016;25(4):509-516.

- [27] Tschugg A, Michnacs F, Strowitzki M, et al. A prospective multicenter phase I/II clinical trial to evaluate safety and efficacy of NOVOCART Disc plus autologous disc chondrocyte transplantation in the treatment of nucleotomized and degenerative lumbar disc to avoid secondary disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1):108.
- [28] Garcia R Jr, Yue JJ, Blumenthal S, et al. Lumbar Total Disc Replacement for Discogenic Low Back Pain: Two-year Outcomes of the activL Multicenter Randomized Controlled IDE Clinical Trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(24): 1873-1881.
- [29] Patel VV, Nunley PD, Whang PG, et al. Superion® InterSpinous Spacer for treatment of moderate degenerative lumbar spinal stenosis: durable three-year results of a randomized controlled trial. *J Pain Res*. 2015;8:657-662.
- [30] Archer KR, Devin CJ, Vanston SW, et al. Cognitive-Behavioral-Based Physical Therapy for Patients With Chronic Pain Undergoing Lumbar Spine Surgery: a Randomized Controlled Trial. *J Pain*. 2016;17(1):76-89.
- [31] Van de Kelft E, Van Goethem J. Trabecular metal spacers as standalone or with pedicle screw augmentation, in posterior lumbar interbody fusion: a prospective, randomized controlled trial. *Eur Spine J*. 2015;24(11):2597-2606.
- [32] Litrico S, Recanati G, Gennari A, et al. Single-use instrumentation in posterior lumbar fusion could decrease incidence of surgical site infection: a prospective bi-centric study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;26(1):21-26.
- [33] Jalalpour K, Neumann P, Johansson C, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Transforaminal Lumbar Interbody Fusion and Uninstrumented Posterolateral Fusion in the Degenerative Lumbar Spine. *Global Spine J*. 2015;5(4): 322-328.
- [34] Cao Y, Chen Z, Jiang C, et al. The combined use of unilateral pedicle screw and contralateral facet joint screw fixation in transforaminal lumbar interbody fusion. *Eur Spine J*. 2015; 24(11):2607-2613.
- [35] Ruiz-España S, Arana E, Moratal D. Semiautomatic computer-aided classification of degenerative lumbar spine disease in magnetic resonance imaging. *Comput Biol Med*. 2015;62:196-205.
- [36] Rolving N, Nielsen CV, Christensen FB, et al. Does a preoperative cognitive-behavioral intervention affect disability, pain behavior, pain, and return to work the first year after lumbar spinal fusion surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40(9):593-600.
- [37] Lavelle W, McLain RF, Rufo-Smith C, et al. Prospective randomized controlled trial of The Stabilis Stand Alone Cage (SAC) versus Bagby and Kuslich (BAK) implants for anterior lumbar interbody fusion. *Int J Spine Surg*. 2014. doi: 10.14444/1008.
- [38] Rihn JA, Hilibrand AS, Zhao W, et al. Effectiveness of surgery for lumbar stenosis and degenerative spondylolisthesis in the octogenarian population: analysis of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) data. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(3):177-185.
- [39] Sardar Z, Alexander D, Oxner W, et al. Twelve-month results of a multicenter, blinded, pilot study of a novel peptide (B2A) in promoting lumbar spine fusion. *J Neurosurg Spine*. 2015; 22(4):358-566.
- [40] van den Akker-van Marle ME, Moojen WA, Arts MP, et al. Interspinous process devices versus standard conventional surgical decompression for lumbar spinal stenosis: cost-utility analysis. *Spine J*. 2016;16(6):702-710.
- [41] Xu Y, Zhou M, Liu H, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on posterior transforaminal lumbar interbody fusion in patients with osteoporosis and lumbar disc degenerative disease. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2014;28(8): 969-972.
- [42] Liu Z, Fei Q, Wang B, et al. A meta-analysis of unilateral versus bilateral pedicle screw fixation in minimally invasive lumbar interbody fusion. *PLoS One*. 2014;9(11):e111979.
- [43] Siewe J, Bredow J, Oppermann J, et al. Evaluation of efficacy of a new hybrid fusion device: a randomized, two-centre controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:294.
- [44] Liu J, Tang J, Liu H. Comparison of one versus two cages in lumbar interbody fusion for degenerative lumbar spinal disease: a meta-analysis. *Orthop Surg*. 2014;6(3):236-243.
- [45] Zheng Y, Wang J, Yuan C, et al. Effect of intravenous mannitol or dexamethasone on low back and leg pain after lumbar fusion surgery. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2014;28(5):544-548.
- [46] Puzzilli F, Gazzeri R, Galarza M, et al. Interspinous spacer decompression (X-STOP) for lumbar spinal stenosis and degenerative disk disease: a multicenter study with a minimum 3-year follow-up. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 124:166-174.
- [47] Kaiser MG, Groff MW, Watters WC 3rd, et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 16: bone graft extenders and substitutes as an adjunct for lumbar fusion. *J Neurosurg Spine*. 2014;21(1):106-132.
- [48] Vieira-Pellenz F, Oliva-Pascual-Vaca A, Rodriguez-Blanco C, et al. Short-term effect of spinal manipulation on pain perception, spinal mobility, and full height recovery in male subjects with degenerative disk disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(9): 1613-1619.
- [49] Shen X, Zhang H, Gu X, et al. Unilateral versus bilateral pedicle screw instrumentation for single-level minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *J Clin Neurosci*. 2014;21(9):1612-1616.
- [50] Parker SL, Godil SS, Mendenhall SK, et al. Two-year comprehensive medical management of degenerative lumbar spine disease (lumbar spondylolisthesis, stenosis, or disc herniation): a value analysis of cost, pain, disability, and quality of life: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2014;21(2): 143-149.
- [51] Rolving N, Oestergaard LG, Willert MV, et al. Description and design considerations of a randomized clinical trial investigating the effect of a multidisciplinary cognitive-behavioural intervention for patients undergoing lumbar spinal fusion surgery. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:62.
- [52] Hart R, Komzák M, Okál F, et al. Allograft alone versus allograft with bone marrow concentrate for the healing of the instrumented posterolateral lumbar fusion. *Spine J*. 2014; 14(7):1318-1324.